

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**BENİGN ÜROTELYUM İLE DÜŞÜK VE YÜKSEK DERECELİ
İNVAZİV/NON-İNVAZİV ÜROTELYAL KARSİNOMLARDA
IMP3 EKSPRESYON PROFİLİNİN BELİRLENMESİ, TÜMÖR
EVRESİ VE DİFERANSİYASYON DERECESİ İLE
KORELASYONUN SAPTANMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. NİHAL ÖZKALAY ÖZDEMİR

TEZ DANIŞMANI

YRD. DOÇ. DR. NİLAY ŞEN TÜRK

DENİZLİ-2010

Yrd. Doç. Dr. Nilay Şen Türk danışmanlığında Dr. Nihal Özkalay Özdemir tarafından yapılan "Benign ürotelyum ile düşük ve yüksek dereceli invaziv/non-invaziv ürotelyal karsinomlarda IMP3 ekspresyon profilinin belirlenmesi, tümör evresi ve diferansiyasyon derecesi ile korelasyonun saptanması" başlıklı çalışma jürimiz tarafından Patoloji Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN : Prof. Dr. Nagihan YALÇIN

ÜYE : Doç. Dr. Metin AKBULUT

ÜYE : Yrd. Doç. Dr. Nilay ŞEN TÜRK

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

16.08.2010

Prof. Dr. Zafer AYBEK

Z.A.

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANI

TEŞEKKÜR

Tezim süresince bana yardım eden başta danışmanım Yrd. Doç. Dr. Nilay Şen Türk olmak üzere Anabilim Dalımızın diğer öğretim üyeleri, asistan arkadaşlarım, laboratuvar teknikerleri ve her zaman yanımda olan sevgili eşime ve anne, babama teşekkür ederim.

Dr.Nihal Özkalay Özdemir

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
MESANENİN EMBRİYOLOJİK GELİŞİMİ.....	2
MESANENİN ANATOMİSİ.....	2
MESANENİN HİSTOLOJİSİ.....	2
MESANE KANSERİ.....	2
Epidemiyoloji.....	2
Etiyoloji.....	3
Klinik Bulgular ve Tanı.....	5
Makroskopik Bulgular.....	6
Mikroskopik Bulgular.....	6
Evreleme.....	10
Prognostik Faktörler.....	12
Patogenez.....	12
Tedavi ve Prognoz.....	13
GEREÇ VE YÖNTEM	15
BULGULAR	17
TARTIŞMA	20
SONUÇLAR	28
ÖZET	30
SUMMARY	31
KAYNAKLAR	32

TABLolar ÇİZELGESİ

	Sayfa No
Tablo - 1 Mesane tümörlerinin 2004 Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması.....	4
Tablo - 2 Ürotelyal karsinomun histolojik varyantları.....	9
Tablo - 3 Lamina propria invazyonunda morfolojik tanı kriterleri.....	10
Tablo - 4 Mesane karsinomlarının TNM evrelendirilmesi.....	11
Tablo - 5 Olguların IMP3 ekspresyon durumlarına göre dağılımı.....	18
Tablo - 6 Farklı dokularda IMP3 ekspresyonu.....	23

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

	Sayfa No
Şekil-1 IMP-3 ekspresyonu a) Benign ürotelyum (x20), b) Düşük dereceli non-invaziv ürotelyal karsinom (x20), c) Yüksek dereceli non-invaziv ürotelyal karsinom (x20), d) Düşük dereceli invaziv ürotelyal karsinom (x20), e) Yüksek dereceli invaziv ürotelyal karsinom (x20).....	19

KISALTMALAR

TNM	: Tümör, lenf nodu, metastaz sistemi
IMP3	: <i>Insulin-like growth factor II mRNA binding Protein 3</i>
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
TUR	: Transüretral rezeksiyon
β-hCG	: <i>beta human chorionic gonadotropin</i>
FGFR3	: <i>Fibroblast growth factor reseptor 3</i>
MAPKinaz	: <i>Mitogen-activated Protein Kinases</i>
EGFR	: <i>Epidermal Growth Factor Reseptor</i>
H-E	: Hematoksilen-Eozin
ISUP	: <i>International Society of Urologic Pathology</i>
IGF	: <i>Insulin-like growth factor</i>

GİRİŞ

Mesanede ortaya çıkan malign tümörlerin yaklaşık %95'i ürotelyumdan gelişen ürotelyal karsinomlardır (1, 2). Ürotelyal karsinomlar, dünyada en sık görülen 5. kanser tipi olup, erkeklerde kadınlara oranla 3 kat fazla görülmektedir (1, 3, 4). Herhangi bir yaşta görülebilmekle birlikte, hastaların %80'i 50-79 yaş arasındadır (5). Tümör, lenf nodu, metastaz sistemi (TNM) sınıflamasına göre ürotelyal karsinomların %75'i yüzeysel tümörler (karsinoma in situ, non-invaziv ürotelyal karsinom, lamina propria invazyonu gösteren ürotelyal karsinom) şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Yüzeysel tümörler oldukça benign davranış gösterirken, invaziv tümörlerde yüksek mortalite oranı bildirilmiştir (2). Bu nedenle, mesane tümörlerinin davranışını ve tedavi şemasını belirlemede en önemli iki etken histolojik evre ve derecedir (6). Bununla birlikte, Ta ve T1 tümörlerin biyolojik davranışları arasında da anlamlı farklılıklar olduğu ortaya konmuştur. Bu durum, ürotelyal karsinomların davranışının belirlenmesinde, histolojik evre ve dereceye ek olarak, bazı biyolojik belirteçlere ihtiyaç olduğu sonucunu doğurmuştur. Bu sayede etkin tedaviye yanıt verecek hastaların önceden belirlenmesi sağlanabilir (7). Bu amaçla, ürotelyal karsinomların prognozunu değerlendirmede potansiyel belirteç olarak birçok tümör belirteci üzerinde çalışılmaktadır. Bunlar arasında en yaygın çalışılan p53 olmakla birlikte, literatür verileri hala tartışmalıdır. Çalışmalarda kullanılan belirteçlerin hiçbirisi, klinik uygulamaya geçirilememiştir (8). Aynı amaçla birçok solid organ tümörüne ek olarak mesane tümörlerinde de çalışılan *Insulin like growth factor II mRNA binding Protein 3* (IMP3), eksprese olduğu tümörlerde ileri evre ve agresif tümör davranışı ile ilişkilendirilmiştir (9).

Bu çalışmada amacımız, benign ürotelyum ile mesanenin ürotelyal karsinomlarında IMP3 ekspresyon profilini belirleyerek, tümör evresi ve diferansiyasyon derecesi ile ilişkisini saptamaktır.

GENEL BİLGİLER

MESANENİN EMBRİYOLOJİK GELİŞİMİ

Mesane epiteli, allantois ile devamlılık gösteren ürogenital sinüsün kraniyal bölümünden endodermal olarak gelişir. Lamina propria, muskularis propria ve adventisya ise komşu splenik parankimden gelişir (10).

MESANENİN ANATOMİSİ

Erişkinde boş mesane, pelvis minörün antero-inferior bölümünde yer alan, dört yüzlü, ters çevrilmiş piramid şeklinde, vezikal fasya tarafından çevrilmiş bir organdır (10). Kadınlarda uterin serviks ve vajinanın proksimal kısmı, erkeklerde vezikülo seminalisler ve vasa deferensiya tarafından rektumdan ayrılır (11). Mesane anatomik olarak kubbe, anterior ve posterior duvarlar, lateral duvarlar, trigon ve mesane boynu şeklinde bölgelere ayrılır (5).

MESANENİN HİSTOLOJİSİ

Mesane duvarında en iç tabakayı “ürotelyum” olarak isimlendirilen epitelyal yüzey oluşturur. Ürotelyumdan sonra içten dışa doğru lamina propria, muskularis propria ve adventisya tabakaları yer alır. Mesane periton ile devamlılık gösterir ve bu nedenle serozaya sahiptir. Bu tabakalar ürotelyal karsinomlara sahip hastaların evrelemesi, tedavi seçimi ve sağ kalım süresinin tahmini için hem patolojik hem de klinik olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle mikroskopik olarak doğru ayırt edilmesi önemlidir (10).

MESANE KANSERİ

Epidemiyoloji

Mesane kanseri görülme oranı, gelişmiş ülkelerde ve endüstriyel toplumlarda daha yüksek olmakla birlikte, tüm dünyada en sık görülen 5. kanser tipidir (1, 3, 12). Malign mesane tümörlerinin yaklaşık % 90'ı ürotelyumdan gelişen ürotelyal karsinomlardır. Geri kalan % 10'unu mesanede görülen diğer kanser tipleri oluşturur (11). Ürotelyal karsinomlar,

dünyada kanser sıklığı açısından erkeklerde 7. sırada, kadınlarda ise 17. sırada yer almaktadır. Her iki cinste görülme sıklığının farklı bulunması, sigara içme alışkanlığının farklı olmasına bağlanmıştır (12). Morbidite ve mortalite oranları ise, ülkelere ve etnik gruplara göre farklılık göstermektedir (12, 13).

Her yıl yaklaşık 63.000 yeni olgu ile karşımıza çıkan ürotelyal karsinomlar nedeniyle yılda 13.000 kişi hayatını kaybetmektedir (1, 2). Erkeklerde kadınlara oranla 3 kat fazla görülmektedir (4). Herhangi bir yaşta görülebilmekle birlikte, hastaların %80'i 50-79 yaş arasındadır (5). Primer mesane tümörleri %60 oranında tek lezyon olarak karşımıza çıkarken, tanı anında klinik olarak %80'i mesane tabanında (trigonda) lokalizedir (14).

Mesane tümörlerinin Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2004 Histolojik Sınıflaması Tablo 1'de görülmektedir (4).

Etiyoloji

Mesane karsinomunun gelişimi ve progresyonunda yer alan etiyolojik faktörler olarak sigara, kimyasal ajanlara mesleki maruziyet, kahve, ağrı kesiciler, yapay tatlandırıcılar, bakteriyel, viral ve parazitik enfeksiyonlar, mesane taşı, pelvik radyasyon ve genotoksik kemoterapotik ajanlar rapor edilmiştir (13, 15, 16).

Sigara içenlerde 2-4 kat artmış risk belirtilmiş olup, sigara içiciliğinin süresi ve miktarına bağlı olarak riskin arttığı bildirilmiştir (13). Sigaranın mesane kanseri gelişimi üzerindeki etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, sigarada bulunan akrolein, 4-amino-bifenil, arilamin ve serbest oksijen radikalleri bu konuda suçlanan ajanlardır.

Tablo-1: Mesane tümörlerinin 2004 Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması

Ürotelyal Tümörler	Nöroendokrin tümörler
İnfiltratif Ürotelyal Karsinom	Küçük hücreli karsinom
Skvamöz diferansiyasyon gösteren	Karsinoid
Glandüler diferansiyasyon gösteren	Paraganglioma
Tfoblastik diferansiyasyon gösteren	Melanositik tümörler
Nested	Malign melanom
Mikrokistik	Nevüs
Mikropapiller	Mezenkimal tümörler
Lenfoepitelyoma benzeri	Rabdomyosarkom
Lenfoma benzeri	Leiomyosarkom
Plazmasitoid	Anjiyosarkom
Sarkomatoid	Osteosarkom
Dev hücreli	Malign fibröz histiyositom
Andiferansiye	Leiomyom
Non-invaziv Ürotelyal Neoplaziler	Hemanjiyom
Ürotelyal karsinoma in situ	Diğer
Non-invaziv papiller ürotelyal karsinom, yüksek dereceli	Hematopoetik ve lenfoid tümörler
Non-invaziv papiller ürotelyal karsinom, düşük dereceli	Lenfoma
Düşük malignite potansiyalli non-invaziv papiller ürotelyal neoplazi	Plazmositom
Ürotelyal papillom	Diğer tümörler
Inverted ürotelyal papillom	Cilt karsinomu, <i>cowper</i> ve <i>littre</i> glandlarından köken alan
Skvamöz Neoplaziler	Metastatik tümörler ve diğer organlardan yayılım yoluyla gelen tümörler
Skvamöz hücreli karsinom	
Verrüköz karsinom	
Skvamöz hücreli papillom	
Glandüler Neoplaziler	
Adenokarsinom	
Enterik	
Müsinöz	
Taşlı yüzük hücreli	
Berrak hücreli	
Villöz adenom	

Kimyasallara mesleki maruziyet sonucunda mesane karsinomu oluşma riski maruziyetin sũresine ve yoğunluğuna bağlıdır (17). Bu konuda en sık sorumlu tutulan kimyasal karsinojenler benzidin (4,4-diaminofenol) ve beta-naftilamin (aromatik amin)'dir (13, 17). Artmış mesane karsinomu riskine sahip meslek grupları oto tamircileri, boya sanayi işçileri, kamyon sũrũcũleri, matbaa işçileri, deri işçileri, metal işçileri, kuru temizleyiciler, diş teknisyenleri, berber ve gũzellik uzmanları, tekstil sanayi çalışanları ve doktorlardır (15, 16).

Nutrisyonel faktœrlerin de mesane kanseri gelişiminde rol oynadığı bildirilmiştir. Diyetle alınan vitamin A desteğinin mesane kanseri riskini azalttığı, kurutulmuş gıdalar ve yağdan zengin beslenmenin ise riski arttırdığı yœnũnde yayınlar mevcuttur. Sıvı gıdalardan zengin diyetle beslenmenin mesane kanseri riskini azalttığına yœnelik yayınlar bildirilmişse de, bu konu hala tartışmalıdır. Tayvan ve şili'de yapılan epidemiyolojik çalışmalar sonucunda arsenik oranı yũksek su tũketiminin mesane kanseri riskini arttırdığı gœsterilmiřtir. Sakkarin içeren suni tatlandırıcıların ratlarda mesane neoplazilerini arttırdığı sœylenmiřse de, insanlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar bu ilişkiyi desteklememiştir. Suda yaşayan parazitlerin endemik olduğu Orta Asya ũlkelerinde Schistosomiasis'in skuamœz hũcreli mesane kanseri ile ilişkili olduğu gœsterilmiřtir (13).

Klinik Bulgular ve Tanı

Mesane karsinomunun en yaygın semptomu hastaların %70-95'inde gœrũlen ağrısız hematüridir. Hastaların %20'si makroskopik hematũri ile başvururken, %10 hastada mikroskopik hematũri gœrũlũr. Daha az sıklıkla idrar sıkışması, sık idrara çıkma ve dizũri şeklinde irritatif mesane semptomları ile başvururlar (13). Hastaların %30'unda mesane karsinomu tanısı, ũst ũriner sistem (renal pelvis ve ũreter) ũrotelyal karsinomu varlığı nedeniyle yapılan rutin incelemeler sırasında rastlantısal olarak konulur. Nadiren ise, mesane tũmœrũ tanısı almadan metastazlarıyla saptanır (5).

Son 20 yıldır ultrason, transüretal ultrason, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntülemeyi içeren radyolojik görüntüleme teknikleri, primer mesane tümörü ve olası metastazlarını saptamada kullanılan en yaygın yöntemler olup, sensitivite ve spesifiteleri oldukça yüksektir (5). Mesane kanseri şüphesi taşıyan hastalar ilk olarak sistoskopi ile mesane ve prostatik üretra mukozal lezyonları açısından değerlendirilir. Küçük ve flat lezyonlar karsinoma in situ açısından şüpheli olarak değerlendirilip, cold-cup biyopsi forsepsi ile çıkartılır. Daha büyük çaplı lezyonlar ise transüretal rezeksiyon (TUR) ile tamamen çıkarılır. Biyopsi ve TUR materyali evreleme açısından muskularis propriya içermelidir (13). Tanı ve takip amaçlı yapılan sistoskopi, sistoskopik biyopsi ve üriner sitoloji incelemesi kesin tanı ve hatta tedavi açısından uygulanan diğer yöntemlerdir (14).

Makroskopik Bulgular

Ürotelyal karsinomların yaklaşık %70'i papiller, %10'u nodüler, %20'si de mikst yapıya sahiptir (16). Makroskopik olarak papiller tümörler ekzofitik, tek veya multiple parmak benzeri veya hemen hemen solid görünümde büyük kompleks lezyonlar şeklinde görülmektedir. Yaklaşık 2/3'si tanı anında tektir. Klinik olarak tümör sayısı önemlidir. Multiple tümörlü hastalar, daha yüksek rekürrens ve progresyon oranına sahiptir (17). Tümörler en sık mesane tabanında, lateral ve posterior duvarda lokalizedir, kubbede ise daha az rastlanır (15, 17).

Non-papiller ürotelyal karsinomlar polipoid, sesil, ülser ve infiltratif büyüme paterni gösterirler. Polipoid patern, ürotelyal karsinomun sarkomatoid varyantının karakteristik özelliğidir (17).

Mikroskopik Bulgular

Ürotelyal karsinomların histopatolojik görüntüsü oldukça değişken olabilmekte birlikte, epiteldeki yapısal bozulma ve nükleer anaplazinin şiddetine göre düşük ve yüksek dereceli olarak derecelendirilirler. Yüzeyel tümörlerin (pTa ve pT1) büyük çoğunluğu papiller görünümde, düşük veya

yüksek dereceli tümörler iken; derin invazyon gösteren (pT2-pT4) tümörler sıklıkla yüksek dereceli olup, non-papiller yapı sergilerler (4).

Ürotelyal tümörler, mukozanın papiller katlantılar oluşturmasıyla birlikte, ürotelyal hücrelerde sıralanma artışı, polarite kaybı, bazalden süperfisiyel tabakalara kadar matürasyon kaybı, dev hücreler, nükleer kalabalıklaşma, artmış nükleus/sitoplazma oranı, belirgin nükleol, kümelenen kromatin ve artmış sayıda mitozla sahip olmasıyla normal ürotelyumdan ayırt edilirler. Bunlar arasında en anlamlı kriter nükleol belirginliği, kromatinin kümelenmesi, sıralanma artışı ve polarite kaybıdır (16).

Papiller ürotelyal karsinomlar, ince fibrovasküler kor içeren, dallanan papillalara sahip ekzofitik tümörlerdir (13). Yüksek dereceli tümörlerdeki kadar sık ve çok sayıda olmasa da skuamöz, müsinöz ve onkositik hücreler içerebilir. Bazen papiller tümörler, mikropapiller görünümüne yol açan küçük ve kısa papillalar içerir. Papiller ürotelyal karsinomanın ayırıcı tanısında papilla veya papiller yapılar oluşturan kontrakte durumdaki normal mesane katlantıları, papiller sistitis, polipoid sistitis, nefrojenik adenom ve düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi yer almaktadır (4, 17).

Düşük dereceli ürotelyal tümörlerin neredeyse tamamı papiller gelişim gösterirler. Düşük dereceli invaziv tümörlerin görülme sıklığı ise %20'den azdır. Sıklıkla mesane tabanında soliter kitle oluştururlar (14). Düşük dereceli tümörlerin tipik histopatolojik görüntüsü, sık dallanma ve az oranda birleşme gösteren papiller yapılar şeklindedir. Bu papiller yapıları döşeyen tümör hücreleri hafif düzeyde nükleer boyut ve şekil farklılıkları ile hafif düzeyde polarite kaybı içerir. Mitoz minimal düzeyde, sıklıkla mukozanın alt yarısına sınırlıdır (5). Düşük dereceli ürotelyal karsinomlar, nükleer pleomorfizm ve polarite kaybı göstermeyen düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazilerden bu nükleer değişiklikler sayesinde ayırt edilir (4, 5).

İnvaziv non-papiller ürotelyal karsinomların histopatolojik görünümü hayli çeşitlidir ve birçok varyantı tanımlanmıştır. İnvaziv ürotelyal

karsinomların büyük çoğunluğu yüksek derecelidir. Bu tümörler, fokal alanlarda dallanan papiller yapısını koruyan, daha çok sıklıkla birleşme gösteren papiller yapılar, solid adalar ve tek hücreler şeklinde gelişim gösteren, iri, pleomorfik, hiperkromatik nükleuslu, nükleer kontürleri düzensiz, tek ya da bazen birden fazla belirgin nükleol içeren hücrelerden oluşur. Mitotik aktivite artmış düzeyde ve her seviyede olup, atipik mitozlar izlenebilir. Pleomorfizmin daha belirgin olduğu alanlarda bizar ve multinükleer tümör dev hücreleri görülebilir (4, 17). Yüksek dereceli ürotelyal karsinomlar sıklıkla skuamöz, glandüler veya küçük hücre diferansiyasyonu gösterir (17). Skuamöz diferansiyasyon, interselüler köprülerin veya keratinizasyonun varlığıyla tanımlanır ve ürotelyal karsinomların %21'inde görülür. Skuamöz hücreli karsinom tanısı, ürotelyal karsinoma in situyu da içeren ürotelyal komponentin herhangi birisiyle ilişkili olmayan pür lezyonlar için kullanılmalıdır. Herhangi bir ürotelyal eleman tespit edilebilen tümörler, skuamöz diferansiyasyonlu ürotelyal karsinom olarak sınıflanır. Skuamöz diferansiyasyonun klinik önemi belirsiz olmakla birlikte, radikal sistektomiye giden hastalarda kötü prognostik faktör olduğu ve radyoterapi ve sistemik kemoterapiye kötü yanıt vereceği düşünülmektedir. Glandüler diferansiyasyon, skuamöz diferansiyasyondan daha az sıklıkta görülmekte olup, mesanenin ürotelyal karsinomlarında görülme sıklığı %6 oranındadır. Glandüler diferansiyasyon tümör içinde gerçek glandüler alanların varlığı olarak tanımlanır. Müsin içeren hücreler yüksek dereceli ürotelyal karsinoma sıklıkla eşlik eder (4).

İnfiltratif ürotelyal karsinomların mikroskopik olarak tanınabilen ve ayırıcı tanı açısından önemli birkaç varyantı bulunmaktadır (Tablo 2) (17). Bunlar arasında nested varyant, mikropapiller varyant, dev hücreli andiferansiye karsinom ve rabdoid özellikler gösteren ürotelyal karsinomun kötü prognozlu olduğu bildirilmiştir. Sinsityotroblastik dev hücreli ürotelyal karsinomun ise, serum *beta human chorionic gonadotropin* (β -hCG) sekresyonu nedeniyle radyoterapiye kötü yanıt vereceği düşünülmektedir (13).

Tablo-2: Ürotelyal karsinomun histolojik varyantları

Mikst diferansiyasyon gösteren ürotelyal karsinom
Skvamöz hücre diferansiyasyonu
Glandüler diferansiyasyon
Diğer
Nest oluşturan varyant
Inverted varyant
Mikropapiller varyant
Mikrokistik varyant
Lenfoepitelyoma benzeri karsinom
Lenfoma benzeri ve plazmositoid varyant
Berrak hücreli (glikojenden zengin) varyant
Lipoid hücreli varyant
Sinsityotrofoblastik dev hücreli ürotelyal karsinom
Rabdoid özellikler gösteren ürotelyal karsinom
Sarkomatoid karsinom
Küçük hücreli karsinom
Büyük hücreli andiferansiye karsinom
Dev hücreli karsinom
Nadir stromal reaksiyonlar gösteren ürotelyal karsinom
Psödosarkomatöz stroma
Stromal osseöz veya kartilajinöz metaplazi
Osteoklast tipi dev hücreler
Belirgin lenfoid infiltrat

Ürotelyal karsinomların değerlendirilmesinde en önemli kriter, invazyon varlığının ve invazyon derinliğinin belirtilmesidir (4). Bu konuda bazı kriterler belirlenmiş (Tablo 3) olmasına rağmen, tanjansiyel kesitler, termal hasar veya koter artefaktı, tümör stroma geçişinde yoğun inflamasyon, von Brunne yuvalarını tutan karsinoma in situ, muskularis mukoza/muskularis propria ayrımının zorluğu, yağ doku invazyonunun ektravezikal yayılım şeklinde yorumlanması, retraksiyon artefaktlarının vasküler invazyon şeklinde yorumlanması ve az rastlanan varyantların benign lezyonlar ile karışması

(mikrokistik/sistitis sistika, nested varyant/von Brunne yuvaları) nedeniyle konvansiyonel yöntemlerle her zaman invazyon derecesini değerlendirmek kolay olmamaktadır (18).

Tablo-3: Lamina propriya invazyonunda morfolojik tanı kriterleri

Epitelyal bulgular
İrregüler şekilli hücre yuvaları
Tek hücre infiltrasyonu
Bazal membran yokluğu veya düzensizliği
Parmaksı uzantılar
Paradoksal diferansiyasyon
Stromal bulgular
Desmoplazi
Retraksiyon artefaktı
İnflamasyon
Miksoid stroma
Psödosarkomatöz stroma

Evreleme

Mesane karsinomunun klinik ve patolojik evrelemesi hastalara uygulanacak tedavinin seçiminde önemlidir. Mesane kanseri klinik olarak yüzeysel ve invaziv kanser olarak sınıflandırılmaktadır. Yüzeysel kanserler mesanenin muskularis propriyasını invaze etmeyen tümörleri (evre Ta, Tis, T1) içerirken, invaziv kanserler muskularis propriya ve ötesine invaze tümörleri içermektedir (evre T2, T3, T4). Bu nedenle patolojik evrelemede en önemli aşama, muskularis propriyanın invaze olup olmadığını tespit etmektir (17).

Günümüzde mesane karsinomlarının evrelendirilmesinde, TNM sınıflamasını temel alan *American Joint Commission for Cancer Staging* sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo 4) (4).

Tablo-4: Mesane kansinolarının TNM evrelendirilmesi

Primer tümör (T)

Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor

T0: Primer tümörün kanıtı yok

Ta: Noninvaziv papiller kansinom

Tis: Kansinoma in situ

T1: Lamina propriya invazyonu

T2a: Muskularis propriyanın ½ üst tabakasına invazyon

T2b: Muskularis propriyanın ½ alt tabakasına invazyon

T3: Perivezikal doku invazyonu

T3a: Perivezikal yağ dokuya mikroskopik invazyon

T3b: Perivezikal yağ dokuya makroskopik invazyon

T4: Prostat, uterus, vagina, pelvik duvar ya da abdominal duvara invazyon

T4a: Prostat, uterus, vagina invazyonu

T4b: Pelvik ya da abdominal duvara invazyon

Lenf nodu (N)

Nx: Bölgesel lenf nodu değerlendirilemiyor

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1: En büyük çapı 2 cm ya da daha küçük olan bir adet metastatik lenf nodu

N2: Çapı 2-5 cm arası değişen bir veya birden fazla metastatik lenf nodu

N3: En büyük çapı 5 cm'den büyük metastatik lenf nodları

Uzak metastaz (M)

Mx Uzak metastaz varlığı değerlendirilemiyor

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz mevcut

Biyopsi materyalinin patolojik evrelemesine ek olarak klinik evrelemede yararlanılan diğer yöntemler bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, ultrasonografi, akciğer grafisi ve kemik tarama testleridir (16).

Prognostik Faktörler

Mesane tümörlerinde tüm klinik parametreler ve patolojik bulgular birlikte değerlendirildiğinde, rekürrens ve progresyon riski açısından önemli bazı parametreler bildirilmiştir. Bu parametreler (5):

1. İlk rekürrens görülme süresinin kısa olması
2. Yüksek tümör derecesi
3. Büyük tümör boyutu
4. Multisentrik tümör odaklarının varlığı
5. Eşlik eden ürotelyal displazi, karsinoma in situ varlığı
6. E-cadherin ekspresyonunun azalması
7. Sitokeratin 20 ekspresyonunun artması
8. P63 ekspresyonunun azalması

Patogenez

Mesanenin invaziv ve non-invaziv ürotelyal tümörlerinin farklı yollar üzerinden geliştiği bilinmektedir. Mesanenin ürotelyal tümörlerinde ortaya konan moleküler ve genetik değişiklikler 3 grupta ele alınabilir: (1) karsinogeneze neden olan kromozomal değişiklikler, (2) hücre siklus regülasyonunun kaybı ve buna bağlı olarak normal apoptotik döngünün bozulması, (3) büyüme kontrol mekanizmasında meydana gelen defektler (19)

1. Karsinogeneze neden olan kromozomal değişiklikler:

Düşük ve yüksek dereceli mesane tümörlerinin her ikisinde de en sık görülen kromozomal değişiklik, kromozom 9q kayıplarıdır. Bu nedenle kromozom 9q kaybının, mesane tümöründe primer karsinogenetik mekanizma olduğu düşünülmektedir (20). Buna ek olarak, non-invaziv tümörlerde daha çok kromozom 8p ve 11p delesyonları ile kromozom 1q ve 8q kazanımları görülürken (21), invaziv tümörlerde sıklıkla kromozom 17p delesyonu görülmektedir (22, 23).

2. Hücre siklus regülasyonunun kaybı ve buna bağlı olarak normal apoptotik döngünün bozulması:

p53 ve Rb yolağında meydana gelen defektler sonucu invaziv tümör geliştiği gösterilmiştir (24, 25). *Fibroblast growth factor reseptor 3* (FGFR3) ve RAS mutasyonları gibi *Mitogen-activated Protein Kinases* (MAPKinaz) aktivasyonu yapan olaylar sonucu ise non-invaziv tümörlerin geliştiği bilinmektedir (26, 27).

3. Büyüme kontrol mekanizmasında meydana gelen defektler:

Epidermal Growth Factor Reseptor (EGFR) için *ligand* görevi olan *epiregulinin* aşırı ekspresyonunun invaziv ve metastatik tümör gelişimine yol açtığı gösterilmiştir (28).

Son yıllarda birçok solid organ tümöründe ekspresyon durumu araştırılan IMP3, *insülin like growth factor* (IGF)- II'nin m-RNA bağlayıcı proteinlerinden biridir (diğerleri IMP1 ve IMP2) (29). Onkofetal bir protein olan IMP3, embriyogenez sırasında epitel ve kas dokusu gibi fetal dokulardan ve plasentadan eksprese olur (29, 30). Son 5 yılda yapılan çalışmalarda, başta pankreas olmak üzere, karaciğer, böbrek, uterus, testis gibi birçok yetişkin insan tümöründe ve nadiren benign dokularda re-eksprese olduğu ortaya konmuştur (29, 31, 32). IMP3, IGF-II'nin 5'-3 m-RNA bölgesini bağlamak suretiyle IGF-II'nin gen ekspresyonunu düzenler. IGF-II, IGF-I'e bağlanarak IGF-I reseptörünü aktive eder ve bu reseptörün tirozin fosforilasyonunu uyarır. Tirozin fosforilize IGF-I reseptörü hücreye mitojenik sinyaller gönderir. Sonuçta hücre siklus regülasyonunun kaybı ve buna bağlı olarak apoptotik döngünün bozulması sonucu kontrolsüz hücre çoğalması yani, karsinogenez başlatılır. Eksprese olduğu tümörlerde IMP3, ileri evre ve agresif tümör davranışı ile ilişkilendirilmiştir (9). Mesanenin ürotelyal karsinomu ile IMP3 ilişkisi oldukça güncel bir konu olup, literatürde bu konu ile ilgili sadece iki çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda da IMP3 ekspresyonu invaziv ve agresif tümör gidişi ile korele bulunmuştur (7, 9).

Tedavi ve Prognoz

Evre Tis olguları sıklıkla diğer tip mesane tümörleriyle ilişkilidir. Tedavileri karsinomun yaygınlığına bağlıdır. TUR lokalize olgularda yeterli

olabilir ancak, adjuvant intravezikal tedavi genellikle gereklidir. *Karsinoma in situ*'lu hastaların sıkı takip edilmesi gereklidir. Yaygın *karsinoma in situ*'lu hastalarda 5 yılda invaziv tümöre ilerleme riski %80'dir (17).

Evre Ta ve T1 yüzeysel tümörlerde genellikle uygulanan tedavi TUR ve görülebilen tümörün yakılmasıdır. Rekürrens ve progresyon için yüksek riskli hastalara intravezikal kemoterapi, intravezikal immünoterapi, fotoradyasyon, laser ve vitamin terapilerini içeren çeşitli adjuvan tedaviler uygulanmaktadır. Yüzeysel mesane karsinomları (Ta ve T1) ürotelyal karsinomların %60-80'ini oluşturur ve iyi prognoza sahiptirler. Fakat bunların %50-70'inde 1-2 yıl içinde rekürrens gelişir ve %10-25'i daha yüksek dereceli olup, kas invaziv ya da metastatik hastalığa ilerler (33, 34). Yüzeysel ürotelyal karsinomlarda 5 yıllık sağ kalım oranı %60'dır (33).

İnvaziv (T2, T3, T4) mesane karsinomları için standart tedavi total sistektomi ya da sistoprostatektomidir (17). Yeni tanı almış mesane karsinomlu hastaların yaklaşık %25'i kas invaziv hastalığa sahiptir ve bunların büyük çoğunluğunu yüksek dereceli tümörler oluşturmaktadır (16). Kas invaziv ürotelyal karsinomlu hastaların yaklaşık yarısında metastatik hastalık gelişmektedir (35). Metastatik mesane karsinomlu hastaların hemen hemen tümü iki yıl içinde ölmektedir (16).

GEREÇ VE YÖNTEM

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda Ocak 2005-Ocak 2010 tarihleri arasında, TUR materyalinde ilk tanı olarak benign ürotelyum, düşük dereceli non-invaziv, düşük dereceli invaziv, yüksek dereceli non-invaziv ve yüksek dereceli invaziv ürotelyal karsinom tanısı almış olgular retrospektif olarak değerlendirildi. 118 benign ürotelyum, 156 yüksek dereceli invaziv ürotelyal karsinom, 37 düşük dereceli non-invaziv ürotelyal karsinom tanısı almış olgu arasından "rastgele sayılar tablosu" ile 20'şer adet olgu seçilerek çalışmaya alındı. Arşivde yer alan toplam 14 adet yüksek dereceli non-invaziv ve 17 adet düşük dereceli invaziv ürotelyal karsinom tanısı almış olgunun tamamı da çalışmaya dahil edildi. Toplam 91 olgunun %10 formaldehit solüsyonu ile tespit edilmiş, parafin bloklara gömülü dokulardan hazırlanmış ve Hematoksilin-Eozin (H-E) ile boyanmış arşiv preparatları yeniden değerlendirildi.

Olguların yaşları, cinsiyetleri, tümör sayısı, tümör çapı, biyopsi şekli gibi klinik bilgiler, hastalara ait patoloji raporları, sistoskopi raporları ve hasta dosyalarından elde edildi.

Tüm olgulara ait H-E boyalı kesitler, diferansiyasyon derecesi (histolojik grade), tümör evresi, lenfovasküler invazyon gibi prognoz üzerine etkili parametreler açısından incelenerek DSÖ/*International Society of Urologic Pathology* (ISUP) 2004 Sınıflaması'na göre yeniden değerlendirildi (4).

Tüm olgulardan tümör dokusunu en iyi yansıtan, içinde nekroz, kanama, inflamatuvar hücre ve stromal elemanların en az olduğu alanları içeren kesitler belirlenerek, bu kesitlere ait parafin bloklardan IMP3 immunohistokimyasal incelemesi için 4-5 mikron kalınlığında ardışık seri kesitler hazırlandı.

Poli-L-lizini lamlara alınan doku örnekleri ilk deparafinizasyon işlemi için bir gece 56-60°C etüvde bekletildi. Daha sonra kesitlerin

immünohistokimyasal olarak boyanması, antijen retrieval dahil tüm boyama basamaklarını sabit ısı ve koşullarda gerçekleştiren tam otomatik immünohistokimya cihazında (VENTANA Bechmark/LT, Ventana Medical Systems, USA) gerçekleştirildi. Kesitlere primer antikor olarak IMP3 monoklonal antikorunu (dilüsyon: 1/100, Klon: 69.1, Kod: L523S, Dako SA, Glostrup, Denmark) damlatılarak hedeflenen proteinler görünür hale getirildi. Kesitler artan oranlarda alkol solüsyonlarından geçirilerek rehidrate edildi. Kesitlerin zıt boyanması Harris Hematoksilen ile yapıldı. Havada kurutulan kesitler 15 dakika ksilende tutulup entellan ile kapatıldı. IMP3 için nöroendokrin akciğer karsinomunda tümör hücrelerinde izlenen sitoplazmik boyanma, pozitif kontrol olarak kullanıldı.

İmmünohistokimyasal olarak boyanan kesitlerde normal ürotelyum ve tümör dokusunda IMP3 protein ekspresyonunun varlığı değerlendirildi.

IMP3 antikorunu için immünohistokimyasal boyanma değerlendirilirken her olguda kesitin tamamı mikroskopun (NİKON Eclipse E200) x10'lük büyütmesinde taranarak pozitif boyanmanın en yoğun ve kesitin en ince olduğu tümör alanları seçildi. Kesitlerde tümör hücrelerinde saptanan zayıf/orta/şiddetli tüm sitoplazmik boyanmalar pozitif olarak kabul edildi.

Tüm analizler, SPSS programı (version 16.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak χ^2 test ile yapıldı. Elde edilen sonuçlar için $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Yaşları 28-96 yıl arasında değişen (ort. yaş 61,80±13,27 yıl) olguların 82'si erkek, 9'u kadındı (erkek/kadın: 9/1).

Olguların tümü DSÖ 2004 sınıflamasına göre yeniden değerlendirildi. Yüksek dereceli invaziv ürotelyal karsinom grubunda ele alınan 20 olgunun 8'i lamina propriya invazyonu (pT1), 12'si muskularis propriya invazyonu (pT2) göstermekte idi. Yüksek dereceli non-invaziv (pTa) ürotelyal karsinom tanısı alan olgu sayımız arşivde toplam 14 adet olup, tamamı bu çalışmada yer aldı. Düşük dereceli non-invaziv (pTa) ürotelyal karsinom tanısı alan olgulardan 20 olgu çalışmaya dahil edilirken, düşük dereceli invaziv ürotelyal karsinom tanısı alan 17 olgunun 16'sı lamina propriyaya invaze (pT1) iken, bir tanesi muskularis propriyaya invaze (pT2) idi.

Benign ürotelyum tanısı alan 20 olguda, düşük dereceli non-invaziv ürotelyal karsinom tanısı alan 20 olguda ve yüksek dereceli non-invaziv ürotelyal karsinom tanısı alan 14 olguda, IMP3 ile boyanma izlenmedi.

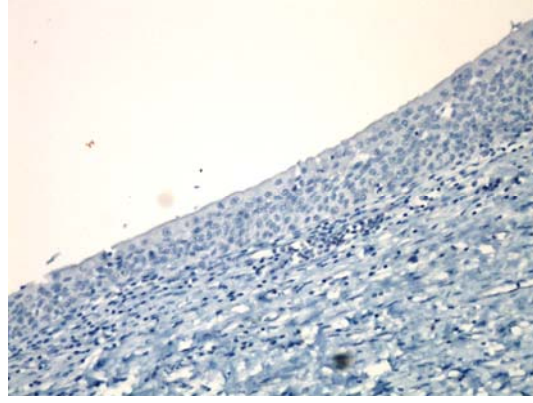
Düşük dereceli invaziv ürotelyal karsinom grubunda yer alan 16 pT1 tümör olgusundan 2'sinde (%12,5) IMP3 pozitif saptanırken, bir adet pT2 tümör olgusunda IMP3 ile boyanma izlenmedi.

Yüksek dereceli invaziv ürotelyal karsinom grubunda ele alınan 12 pT2 tümör olgusunun 9'unda (%75) IMP3 ile pozitif boyanma izlenirken, 8 pT1 tümör olgusunun 2'sinde (%25) IMP3 pozitif saptandı.

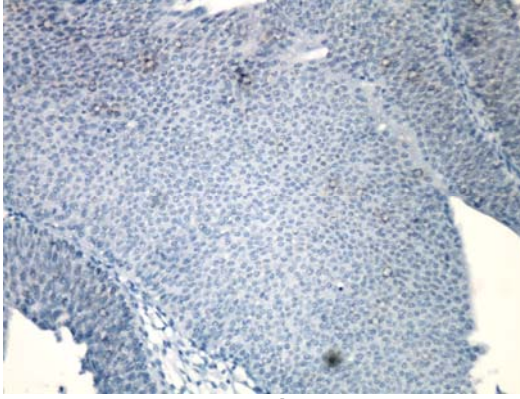
Bu verilere göre bir değerlendirme yapıldığında, düşük dereceli invaziv ürotelyal karsinom olgularının %11,76'sında, yüksek dereceli invaziv ürotelyal karsinom olgularının %55'inde IMP3 ekspresyonu saptanırken; düşük/yüksek dereceli non-invaziv tümörlerde ve benign ürotelyumda boyanma görülmedi. Bu dağılıma göre χ^2 testi ile yapılan istatistiksel analizde, invaziv tümörler ile IMP3 boyanması arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptandı ($p<0.000$).

Tablo-5: Olguların IMP3 ekspresyon durumlarına göre dağılımı

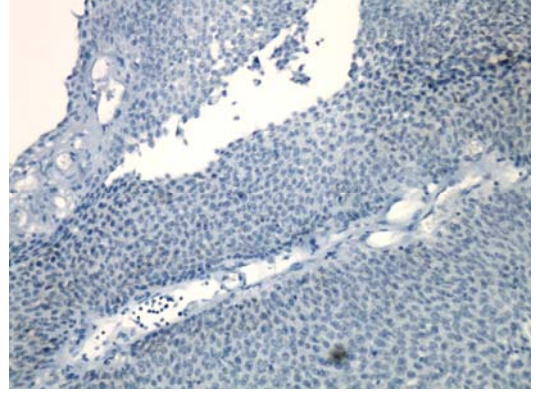
	Benign ürotelyum	Düşük dereceli non- invaziv ürotelyal karsinom	Düşük dereceli invaziv ürotelyal karsinom		Yüksek dereceli non- invaziv ürotelyal karsinom	Yüksek dereceli invaziv ürotelyal karsinom	
			pT1	pT2		pT1	pT2
IMP3 Pozitif	0	0	2	0	0	2	9
IMP3 Negatif	20	20	14	1	14	6	3
Topla m	20	20	16	1	14	8	12



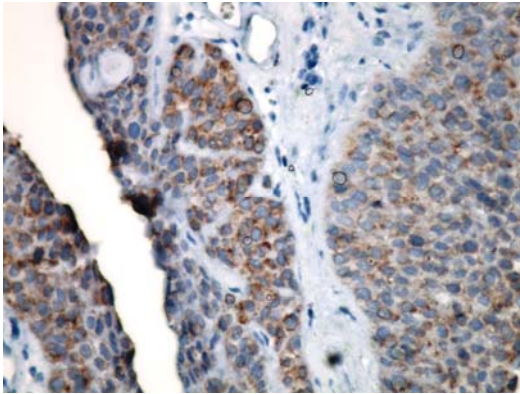
a



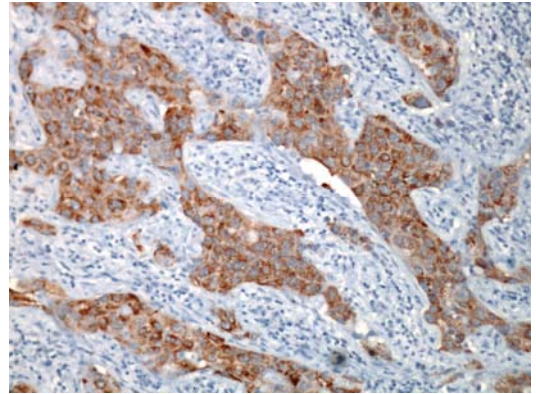
b



c



d



e

Şekil-1 IMP-3 ekspresyonu a) Benign ürotelyum (x20), b) Düşük dereceli non-invaziv ürotelyal karsinom (x20), c) Yüksek dereceli non-invaziv ürotelyal karsinom (x20), d) Düşük dereceli invaziv ürotelyal karsinom (x20), e) Yüksek dereceli invaziv ürotelyal karsinom (x20).

TARTIŞMA

Mesane kanseri görölme oranı, gelişmiş ülkelerde ve endüstriyel toplumlarda daha yüksek olmakla birlikte, tüm dünyada en sık görülen 5. kanser tipidir (1, 3, 12). Ürotelyal karsinomlar, dünyada kanser sıklığı açısından erkeklerde 7. sırada, kadınlarda ise 17. sırada yer almaktadır. Her iki cinste görölme sıklığının farklı bulunması, sigara içme alışkanlığının farklı olmasına bağlanmıştır (12). Çalışmamızda ele alınan hastaların klinik bilgilerine ulaşamadığı için sigara içme alışkanlığı ile ürotelyal karsinomlarda IMP3 ekspresyonu arasındaki ilişki araştırılmamıştır. Herhangi bir yaşta görülebilmekle birlikte, hastaların %80'i 50-79 yaş arasındadır (5). Ürotelyal karsinomların yaşla birlikte görölme sıklığının artması, yıllar içinde sigara, vb. karsinojenlere maruziyetin artması, neoplastik transformasyona neden olan hücrel olayların kümülatif etkisiyle açıklanabilmektedir (36). Çalışmamızda yer alan olguların da büyük çoğunluğu 50-81 yaş arasında dağılım göstermektedir. Ürotelyal karsinomlar, malign mesane tümörlerinin %95'ini oluşturmaktadır (7). TNM sınıflamasına göre ürotelyal karsinomların %75'i Ta, Tis ve T1 şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Yüzeysel tümörler oldukça benign davranış gösterirken, invaziv tümörlerde ise yüksek mortalite oranı bildirilmiştir (2). Bu nedenle, mesane tümörlerinin davranışını ve tedavi şemasını belirlemede en önemli iki etken histolojik evre ve derecedir (6). Bununla birlikte, Ta ve T1 tümörlerin biyolojik davranışları arasında da anlamlı farklılıklar olduğu ortaya konmuştur (7). Nitekim, düşük dereceli veya Ta yüzeysel ürotelyal karsinomların tedavisinde transüretal rezeksiyon sonrası sıkı takip ve/veya intravezikal tedavi önerilirken, yüksek mortalite oranıyla derin invaziv kansere ilerme riski daha fazla olan yüksek dereceli ve T1 tümörlü hastalar için sistektomi ve/veya kemoradyoterapiyi içeren daha agresif tedavi seçenekleri önerilmektedir (6, 37). Bu durum, ürotelyal karsinomların davranışının belirlenmesinde, histolojik evre ve dereceye ek olarak, bazı biyolojik belirteçlere ihtiyaç olduğu sonucunu doğurmuştur. Bu sayede etkin tedaviye yanıt verecek hastaların önceden belirlenmesi sağlanabilir (7). Bu amaçla, ürotelyal karsinomların prognozunu değerlendirmede potansiyel belirteç olarak birçok tümör belirteci

üzerinde çalışılmaktadır. Bunlar arasında en yaygın çalışılan p53 olmakla birlikte, literatür verileri hala tartışmalıdır. Çalışmalarda kullanılan belirteçlerin hiçbirisi, klinik uygulamaya geçirilememiştir (8).

Mesanein invaziv ve non-invaziv ürotelyal tümörlerinin farklı yollar üzerinden geliştiği bilinmektedir (19). Kromozom 9q'daki parsiyel ya da total kayıp, düşük ve yüksek dereceli mesane tümörlerinde en sık görülen genetik olaydır (38, 39). Kromozom 11p'deki heterozigote kaybı bazı pTa tümörler de dahil olmak üzere mesane tümörlerinin yaklaşık %40'ında görülürken, yüksek evre ve dereceli tümörlerde daha yaygındır (21, 40).

Düşük dereceli pTa tümörler genetik olarak stabil tümörlerdir (41). H-ras mutasyonları, FGFR-3 mutasyonları gibi MAPKinaz yolağını aktive eden olaylar sonucu düşük dereceli (pTa) tümörlerin geliştiği bilinmektedir (38, 39). Ayrıca önemli bir hücre siklus regülatörü ve tümör supresör gen olan siklin bağımlı kinaz inhibitörü p16/CDKN2 (INK4a), papiller tümörlerin çok basamaklı karsinogenezinde rol oynamaktadır (42, 43).

İnvaziv tümörler ise, genetik olarak unstabil tümörlerdir (41). İnvaziv tümör gelişiminde DNA metil transferaz l'in upregülasyonu sonucu hücre siklus kontrol mekanizmalarında bozulma ile p53 ve Rb yollarındaki defektler suçlanmaktadır (38, 44). P53 tümör supresör geninde görülen *missense* mutasyonlar, kötü prognozlu mesane tümörlerinin yaklaşık %50'sinde saptanmıştır (39, 45). EGFR için *ligand* görevi olan *epiregulinin* aşırı ekspresyonunun ise yine invaziv ve metastatik tümör gelişimine yol açtığı gösterilmiştir (28).

IMP3, IMP1 ve IMP2 gibi, IGF-II m-RNA bağlayıcı protein ailesine ait bir onkofetal proteindir (29). IMP ailesi üyeleri, RNA hareketi ve stabilizasyonu, hücre büyümesi ve embriyogenezin erken aşamaları sırasında hücre göçünden sorumlu önemli role sahip proteinlerdir (30). IMP3 geni kromozom 7p11.2'de lokalizedir (46). Pankreatik tümörlerden klon alan *K homolog domain containing protein overexpressed in cancer* (KOC) proteinine

eşdeğer bir proteindir (31). IMP3, insan ve fare embryogenezi sırasında gelişmekte olan epitel, kas ve plasentadan salgılanır. Yetişkin dokularda saptanamayacak ölçüde az salgılandığı bildirilmiştir (29, 30).

IMP3'ün pankreas, akciğer, mide ve kolon kanserleri, renal hücreli karsinomlar ve yumuşak doku sarkomları gibi birçok malign tümörde salgılanırken, tümöre komşu benign dokularda eksprese edilmediği görülmüştür (29, 31, 32) (Tablo-6). Bu bulgular, onkofetal bir protein olan IMP3'ün hücre çoğalmasının düzenlenmesi ve tümör invazyonunda kritik bir role sahip olduğunu göstermektedir (7). IMP3'ün karsinogenezdeki rolü, IGF-II'nin 5'-3' mRNA bölgesine bağlanarak, IGF-II'nin gen ekspresyonunu düzenlemesi ve IGF-I reseptörünün tirozin fosforilasyonunu stimüle etmesi şeklindedir (47-49). Tirozin fosforilize IGF-I reseptörü hücreye mitojenik sinyaller göndererek hücre çoğalmasını ve tümörogenezi uyarır (50, 51).

IMP3 gen ekspresyonu, ilk kez 1996 yılında Gress ve ark.'ları tarafından pankreas kanserlerinde tanımlanmıştır (52). Bunu takiben 1999 yılında insan rabdomyosarkom hücrelerinden pürifiye edilmiştir (29). 2001 yılında Mori ve ark.'ları, 2003 yılında ise Wang ve ark.'ları testis dokusunda eksprese edildiğini rapor etmişlerdir (53, 54). Aynı dönemde, Yaniv ve ark.'ları *Xenopus Laevis* türü canlıda yaptıkları çalışmada, IMP3'ün nöral tüpün çatısını oluşturan hücrelerin göçünden sorumlu olduğunu göstermişlerdir (55).

Tablo-6: Farklı dokularda IMP3 ekspresyonu

Organ	Normal Doku	Benign Lezyonlar*	Malign Lezyonlar	Metod**	Referans
Tiroid	-	-	+	İHK	56
Hepatoselüler karsinom	-	-	+	İHK, WB, RT-PCR, RNA interferans, hücre kültürü, doku mikroarrey	57
Biliyer Sistem	-	-	+	İHK	58
Cilt-Nevik Lezyonlar	-	-	+	İHK	59
Ekzokrin Pankreas	-	-	+	İHK, NB, qRT-PCR	31, 32
Özefagus	-	-	+	İHK	60
Akciğer	+ (bronş epitelinde fokal zayıf)	-	+	İHK, WB, real time RT-PCR, doku mikroarrey	53
Mide	-	-	+	İHK	61
Kolon-Rektum	+ (kolon epitelinde fokal zayıf)	-	+	İHK	62
Over	+ (sadece folliküler epitelde)	-	+	İHK, doku mikroarrey	63
Testis	+	-	+	İHK	64
Hipofiz	+ (özellikle küçük-orta boy kromofob hücrelerde)	+ (özellikle GH, PRL ve TSH adenomlarında)	+	İHK, WB, real time RT-PCR	65

*GH; Growth Hormone, PRL; Prolaktin, TSH; Thyroid Stimulating Hormone

**İHK; İmmünohistokimya, WB; Western Blot, NB; Nouthern Blot, RT-PCR; Real Time-Polymerase Chain Reaction

Yapılan birçok çalışmada, IMP3'ün salgılandığı tümörlerde, ileri evre ve agresif tümör davranışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (9, 29-31, 52, 66). Jiang ve ark.'ları metastatik renal hücreli karsinomlarda, primer tümöre oranla daha yüksek oranda IMP3 ekspresyonu saptadılar ve IMP3 ekspresyonunun

primer renal hücreli karsinomda bağımsız kötü prognostik faktör olduğu sonucuna vardılar (66). Hoffmann ve ark.'ları da, Jiang ve ark.'larınıninkine benzer şekilde, renal hücreli karsinomun berrak hücreli tipinde IMP3 ekspresyonunun agresif tümör davranışı ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (67). 2007 yılında Jiang ve ark.'larının yaptığı papiller ve kromofob renal hücreli karsinom tanısı almış 334 olguyu kapsayan çalışmada, IMP3 eksprese eden olgularda uzak metastaz gelişme riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir (68).

Cuizhen ve ark.'ları, 2006 yılında yaptıkları çalışmada benign endoservikal glandlarla karşılaştırıldığında, serviksin adenokarsinoma in situ lezyonlarında IMP3'ün anlamlı ekspresyon gösterdiğini saptadılar ve ayırıcı tanı güçlüğü yaşanan olgularda, serviksin benign endoservikal glandları ile adenokarsinoma in situ lezyonlarının ayırımında, kullanışlı ve önemli bir belirleyici olabileceğini ileri sürdüler (69). Benzer şekilde Wenxin ve ark.'larının yaptığı çalışmada da, endometriyumun neoplastik lezyonlarında IMP3 ekspresyonu, agresif biyolojik davranış ile ilişkilendirildi. Aynı araştırmacılar endometriyumun seröz ve berrak hücreli karsinomlarında ve bunların prekürsör lezyonlarında kuvvetli ve diffüz IMP3 ekspresyonunun sensitivitesini yüksek buldular (70).

Çalışmamızda yer alan olgular DSÖ 2004 Sınıflaması'na göre düşük dereceli non-invaziv, düşük dereceli invaziv, yüksek dereceli non-invaziv ve yüksek dereceli invaziv ürotelyal karsinom olarak gruplandırıldı. Ek olarak benign ürotelyum 5. grup olarak yer aldı. Tüm olgular, IMP3 ekspresyonu açısından incelendi. Benign ürotelyum ile düşük ve yüksek dereceli non-invaziv tümörlerde IMP3 ekspresyonu saptanmadı. Yüksek dereceli invaziv grupta yer alan pT1 ürotelyal karsinomların %25'inde, pT2 ürotelyal karsinomların %75'inde IMP3 ekspresyonu saptandı. Düşük dereceli invaziv grupta ise, pT1 ürotelyal karsinomların %12.5'inde IMP3 ekspresyonu saptanırken, bu grupta yer alan sadece bir adet pT2 ürotelyal karsinom olgusunda IMP3 ekspresyonu saptanmadı. Bu durum yüksek dereceli invaziv grupta yer alan pT1 ve pT2 ürotelyal karsinomlarda izlenen ekspresyon ile

çelişir gibi görülmesine rağmen, bu bir adet pT2 ürotelyal karsinomda IMP3'ün negatif saptanması doku takibine bağlandı. IMP3'ün derin invaziv (pT2) ürotelyal karsinomlarda daha yüksek oranda eksprese edilmesi, düşük ve yüksek dereceli non-invaziv ürotelyal karsinomlar ile benign ürotelyumda eksprese edilmemesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.000$). Bulgularımız, literatürde rapor edilen bulgular ile benzer şekilde olup, IMP3 ekspresyonunun ürotelyal karsinomlarda agresif tümör davranışı ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Li ve ark.'larının 2007 yılında yaptıkları çalışmada 138 hastaya ait 244 mesane olgusu, 3 grupta toplanarak IMP3, p16 ve p53 ekspresyonları açısından incelendi. İlk grupta non-neoplastik ürotelyum (normal ürotelyum, ürotelyal hiperplazi, önemi belirsiz ürotelyal atipi), ikinci grupta düşük dereceli neoplaziler (ürotelyal displazi, düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi ve düşük dereceli non-invaziv papiller ürotelyal karsinom) ve son olarak 3. grupta yüksek dereceli neoplaziler (yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom, ürotelyal karsinoma in situ, invaziv ürotelyal karsinom) yer aldı. Bu çalışmada non-neoplastik ürotelyum ve düşük dereceli ürotelyal tümör tanısı almış olguların büyük çoğunluğunda (%99) IMP3 ekspresyonu saptanmazken, yüksek dereceli ürotelyal tümör tanısı almış olguların yarısından fazlasında (%54) IMP3 ile kuvvetli diffüz sitoplazmik boyanma saptandı. Bu sonuçlar doğrultusunda yüksek dereceli tümörler ve non-neoplastik ürotelyum ile yüksek dereceli tümörler ve düşük dereceli tümörler arasında IMP3 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulundu ($p<0.0001$). Ayrıca bu çalışmada, yüzeysel (pTa ve pT1) tümörlerde pozitif IMP3 ekspresyonu %49 oranında saptanırken, derin invaziv tümörlerde (pT2 ve üzeri tümörlerde) %78 oranında saptandı. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu çalışmanın sonuçları, IMP3'ün benign ürotelyum ve düşük dereceli ürotelyal tümörlerde eksprese edilmezken, yüksek dereceli tümörlerde büyük oranda eksprese edildiğini ortaya koymaktadır. Bu sonuca göre Li ve ark.'ları IMP3'ün tümör başlangıcından ziyade tümör progresyonunda rolü oynayabileceğini ileri sürmektedir. Ek olarak, özellikle küçük ve yüzeysel materyallerde, düşük ve

yüksek dereceli tümör ayırıcı tanısının zor olduğu durumlarda IMP3'ün yararlı bir belirteç olarak kullanılabileceğini önermektedirler (9)

2008 yılında Jiang ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada, 214 hastaya ait 214 adet mesane ürotelyal karsinomu tanısı almış olgu, IMP3 ekspresyon profili açısından incelendi. Tüm olgular DSÖ 2004 Sınıflaması'na göre tekrar değerlendirilerek 3 grupta toplandı. Olguların 171 tanesi Ta (non-invaziv papiller karsinom), 14 tanesi Tis (karsinoma in situ), 29 tanesi ise T1 (lamina propriya invazyonu gösteren ürotelyal karsinom) tümörden oluşmaktaydı. Ayrıca çalışmaya 28 adet metastatik ürotelyal karsinom tanısı almış olgu dahil edildi. Tümöral alanlara komşu benign ürotelyal dokularda IMP3 ekspresyonu saptanmadı. IMP3 ekspresyonu, yüzeysel ürotelyal karsinom grubunda Ta ürotelyal karsinomların %16'sında, T1 ürotelyal karsinomların %35'inde ve ürotelyal karsinoma in situların %36'sında saptanırken; metastatik ürotelyal karsinomların tamamına yakınında (%93 oranında) saptandı. IMP3 ekspresyonu yüzeysel ürotelyal karsinomlarda kötü prognostik faktörler olarak bilinen belirleyicilerle (yaş, cinsiyet, tümör boyutu, tümör multisentrisitesi, tümör evre ve derecesi, intravezikal tedaviye yanıt) korele bulundu. Yüzeysel ürotelyal karsinomlardan IMP3 eksprese edenler, etmeyenlere oranla 6 kat daha fazla derin invaziv kansere ilerleme ve metastaz yapma riskine sahip bulundu. T1 ürotelyal karsinom tanısı almış IMP3 pozitif olguların %60'ında takipleri sırasında metastatik hastalık saptanırken, IMP3 negatif olguların hiçbirinde metastaz izlenmedi. Sitnikova ve ark.'ları bu bulgular ile IMP3'ün, ürotelyal karsinomların progresyonu ve metastazında direk rol oynayabileceğini öne sürmektedir (7).

Yüksek riske sahip yüzeysel ürotelyal karsinomlarda erken sistektomiye giden olgularda 5 yıllık yaşam oranı %90 civarındadır (71, 72). Ancak sistektomi yapılan hastalarda hayat kalitesi oldukça düşmektedir ve sistektomiye bağlı komplikasyonlar nedeniyle de hastalar hayatlarını kaybedebilmektedir (6, 73, 74). Bu nedenle yüksek risk faktörlerine sahip, kötü prognozla seyredecek yüzeysel ürotelyal karsinomlu hastaları önceden belirleyebilmek daha önemli bir klinik durum olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu

nedenlerle yüzeyel ürotelyal karsinomlarda uygulanan intravezikal tedavi ve sistektomi tedavi seçeneğine karar vermenin güç olduğu durumlarda ve özellikle küçük, yüzeyel ve muskularis propriya içermeyen biyopsi örneklerinde, hastalığın seyrini önceden kestirebilmek ve en uygun tedavi seçeneğine karar verebilmek amacıyla IMP3 ekspresyonunun değerlendirilmesi yararlı bir belirteç olabilir. Ayrıca, IMP3 immünohistokimyasal boyaması ucuz, güvenilir ve rutin pratikte kolay uygulanabilir bir yöntemdir. Yüzeyel ürotelyal karsinomların tedavisinde uygulanan TUR materyali de rutin immünohistokimyasal inceleme için elverişli bir materyaldir. Standart boyama protokolleri ve tam otomatik boyama cihazlarının kullanılması ile de boyanma sonuçlarındaki çelişkiler minimize edilebilecektir.

SONUÇLAR

Bu çalışmada, toplam 91 olguda, benign ürotelyum ile mesanenin ürotelyal karsinomlarında IMP3 ekspresyon profili belirlenerek, tümör evresi ve diferansiyasyon derecesi ile ilişkisi araştırıldı ve aşağıdaki sonuçlar elde edildi:

1- Çalışmada yer alan olgulardan 20'si benign ürotelyum tanısı almış olgulardan oluşmaktaydı. Geri kalan 71 olgu DSÖ sınıflamasına göre değerlendirilerek düşük dereceli non-invaziv ürotelyal karsinom, düşük dereceli invaziv ürotelyal karsinom, yüksek dereceli non-invaziv ürotelyal karsinom ve yüksek dereceli invaziv ürotelyal karsinom olarak 4 grupta toplandı.

2- TNM sınıflamasına göre yeniden yapılan patolojik evrelemede, 20 olgu düşük dereceli non-invaziv ürotelyal karsinom, 14 olgu ise yüksek dereceli non-invaziv ürotelyal karsinom grubunda yer aldı. Düşük dereceli invaziv ürotelyal karsinom grubunda yer alan toplam 17 olgunun 16'sı lamina propriyaya invaze (pT1), bir tanesi muskularis propriyaya invaze (pT2) tümörden oluşmakta idi. Yüksek dereceli invaziv ürotelyal karsinom grubunda yer alan 20 olgunun 8'i lamina propriyaya invaze (pT1), 12'si ise muskularis propriyaya invaze (pT2) tümörden oluşmakta idi.

3- IMP3 ile yapılan immünohistokimyasal incelemede, benign ürotelyum, düşük dereceli non-invaziv ürotelyal karsinom ve yüksek dereceli non-invaziv ürotelyal karsinom tanısı almış olgularda IMP3 ekspresyonu saptanmadı.

4- Düşük dereceli invaziv ürotelyal karsinom grubunda yer alan 16 pT1 tümör olgusundan 2'sinde (%12,5) IMP3 pozitif saptanırken, bir adet pT2 tümör olgusunda IMP3 ile boyanma izlenmedi.

5- Yüksek dereceli invaziv ürotelyal karsinom grubunda ele alınan 12 pT2 tümör olgusunun 9'unda (%75) IMP3 ile pozitif boyanma izlenirken, 8 pT1 tümör olgusunun 2'sinde (%25) IMP3 pozitif saptandı.

6- Bu verilere göre bir değerlendirme yapıldığında, düşük dereceli invaziv ürotelyal karsinom olgularının %11,76'sında, yüksek dereceli invaziv ürotelyal karsinom olgularının %55'inde IMP3 ekspresyonu saptanırken; düşük ve yüksek dereceli non-invaziv tümörlerde ve benign ürotelyumda boyanma görülmedi. Bu dağılıma göre χ^2 testi ile yapılan istatistiksel analizde, invaziv tümörler ile IMP3 boyanması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p < 0.000$).

7- Yüksek dereceli invaziv ürotelyal karsinom grubunda yer alan pT2 olguların %75'inde IMP3 ekspresyonu saptanırken, düşük dereceli invaziv ürotelyal karsinom grubunda yer alan 1 adet pT2 tümör olgusunda IMP3 ekspresyonu saptanmaması doku takibine bağlandı.

ÖZET

Benign Ürotelyum İle Düşük ve Yüksek Dereceli İnvaziv/Non-İnvaziv Ürotelyal Karsinomlarda IMP3 Ekspresyon Profilinin Belirlenmesi, Tümör Evresi ve Diferansiyasyon Derecesi İle Korelasyonun Saptanması

Dr. Nihal Özkalay Özdemir

Ürotelyal karsinom mesanede en sık görülen kanser tipi olup, malign mesane tümörlerinin yaklaşık %95'ini oluşturur. Mesane tümörlerinin prognozunu ve tedavi şemasını belirlemede en önemli iki etken histolojik evre ve derecedir. Bununla birlikte, aynı evre tümörlerin biyolojik davranışları anlamlı derecede farklı olabilmektedir. Ürotelyal karsinomla ilgili çalışmalarda kullanılan belirteçlerin hiçbirisi, klinik uygulamaya geçirilememiştir. IMP3, *insülin-like growth factor* (IGF)-II m-RNA bağlayıcı protein ailesine ait bir onkofetal proteindir. Mesane de dahil çeşitli organlarda yapılan birçok çalışmada IMP3, agresif tümörlerle ilişkili bulunmuştur.

Bu çalışmada 91 hastaya ait benign ürotelyum (20 olgu), düşük dereceli invaziv (17 olgu) / non-invaziv (20 olgu) ürotelyal karsinom ve yüksek dereceli invaziv (20 olgu) / non-invaziv (14 olgu) ürotelyal karsinom tanısı almış olgular immünohistokimyasal olarak IMP3 ekspresyonu açısından değerlendirildi. Benign ürotelyum, düşük dereceli non-invaziv ürotelyal karsinom ve yüksek dereceli non-invaziv ürotelyal karsinom tanısı almış olgularda IMP3 ekspresyonu saptanmadı. Düşük dereceli invaziv ürotelyal karsinom olgularının %11,76'sında, yüksek dereceli invaziv ürotelyal karsinom olgularının %55'inde IMP3 ekspresyonu saptandı. Bu verilere göre χ^2 testi ile yapılan istatistiksel analizde, invaziv tümörler ile IMP3 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptandı ($p<0.000$).

Bulgularımız, literatür ile benzer şekilde olup, IMP3 ekspresyonunun ürotelyal karsinomlarda agresif tümör davranışı ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

SUMMARY

Immunohistochemical Expression Profile of IMP3 in Benign Urothelium and Low/High Grade and Invasive/Non-Invasive Urothelial Carcinomas, and Its Correlation With Tumor Stage and Grade

Dr. Nihal Özkalay Özdemir

Urothelial carcinoma is the most common type of urinary bladder cancer and accounts for about 95% of malignant bladder tumors. Identification of prognosis and treatment of urothelial cancers are mainly based on the tumor grade and stage. However, the biological behavior of the same stage tumors may be significantly different. None of the markers used in urothelial carcinoma related studies have been adopted in clinical practice. IMP3 is an oncofetal protein which is a member of insulin-like growth factor (IGF)-II mRNA binding protein family. Several studies have shown that IMP3 is associated with aggressive tumors in various organs including bladder.

In this study, the expression of IMP3 in 91 patients with benign urothelium (20 cases), low grade invasive (17 cases) / non-invasive (20 cases) urothelial carcinoma and high grade invasive (20 cases) / non-invasive (14 cases) urothelial carcinoma was evaluated by immunohistochemistry. Our study shows that IMP3 is not expressed in benign urothelium, low-grade non-invasive urothelial carcinoma and high grade non-invasive urothelial carcinoma. Expression of IMP3 was found in 11.76% of low-grade invasive urothelial carcinomas and 55% of high grade invasive urothelial carcinomas. According to these data, statistical analysis including χ^2 tests showed that IMP3 expression of invasive urothelial carcinomas were statistically significant ($p < 0.000$).

Our results were similar with literature and showed that the expression of IMP3 may be related to aggressive behavior of urothelial carcinomas.

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A et al. Cancer statistics 2005. *CA Cancer J Clin* 2005;55: 10-30.
2. Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, Algaba F, Busch C, Cheng L et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology* 2005;66: 4-34.
3. Spiess PE, Czerniak B. Dual-track pathway of bladder carcinogenesis: practical implications. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130: 844-852.
4. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, editors. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARC Pres; 2004.
5. Peterson RO, Sesterhenn IA, Davis CJ, editors. *Urologic Pathology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
6. Sengupta S, Blute ML. The management of superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology* 2006;67: 48-54.
7. Sitnikova L, Mendese G, Liu Q, Woda BA, Lu D, Dresser K et al. IMP3 Predicts aggressive superficial urothelial carcinoma of the bladder. *Clin Cancer Res* 2008;14: 1701-1706.
8. Habuchi T, Marberger M, Droller MJ, Hemstreet GP 3rd, Grossman HB, Schalken JA et al. Prognostic markers for bladder cancer: International Consensus Panel on bladder tumor markers. *Urology* 2005;66: 64-74.
9. Li L, Xu H, Spaulding BO, Cheng L, Simon R, Yao JL et al. Expression of RNA-binding protein IMP3 (KOC) in benign urothelium and urothelial tumors. *Human Pathol* 2008;39: 1205-1211.

10. Reuter VE. Urinary bladder, ureter and renal pelvis. In: Sternberg SS, editor. *Histology for Pathologists*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1997: 835-847.
11. Reuter VE. The urothelial tract: Renal pelvis, ureter, urinary bladder, and urethra. In: Carter D, Greenson JK, Oberman HA, Reuter V, Stoler MH, editors. *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 2035-2081.
12. Murta-Nascimento C, Schmitz-Drager BJ, Zeegers MP, Steineck G, Kogevinas M, Real FX et al. Epidemiology of urinary bladder cancer: from tumor development to patient's death. *World J Urol* 2007;25: 285-295.
13. Bostwick DG, Cheng L, editors. *Urologic Surgical Pathology*. Missouri: Mosby-Elsevier; 2008.
14. Murphy WM, Grignon DJ, Perlman EJ, editors. *Tumors of the bladder and related urinary structures. AFIP Atlas of Tumor Pathology Series 4*. Washington: ARP Press; 2004.
15. Messing EM, Catalona W. Urothelial tumors of the urinary tract. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, editors. *Campbell's Urology*. Philadelphia: WB Saunders, 1998: 2327-2383.
16. Urinary bladder. In: Peterson RO, editor. *Urologic Pathology*. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1992: 260-367.
17. Grignon D. Neoplasms of the urinary bladder In. Bostwick DG, Eble JN. *Urologic Surgical Pathology*. Missouri: Mosby Year Book, 1997: 221-253.
18. Epstein JI, Amin MB, Reuter EV, editors. *Bladder biopsy interpretation*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.

19. Quek ML, Quinn DI, Daneshmand S, Stein JP. Molecular prognostication in bladder cancer-a current perspective. *European Journal of Cancer* 2003;39: 1501-1510.
20. Tsai YC, Nichols PW, Hiti AL, Williams Z, Skinner DG, Jones PA. Allelic losses of chromosomes 9, 11, and 17 in human bladder cancer. *Cancer Res* 1990;50: 44-47.
21. Fadl-Elmula I, Kytola S, Pan Y, Lui WO, Derienzo G, Forsberg L et al. Characterization of chromosomal abnormalities in uroepithelial carcinomas by G-banding, spectral karyotyping and FISH analysis. *Int J Cancer* 2001;92: 824-831.
22. Olumi AF, Tsai YC, Nichols PW, Skinner DG, Cain DR, Bender LI et al. Allelic loss of chromosome 17p distinguishes high grade from low grade transitional cell carcinomas of the bladder. *Cancer Res* 1990;50: 7081-7083.
23. Presti JC, Jr., Reuter VE, Galan T, Fair WR, Cordon-Cardo C. Molecular genetic alterations in superficial and locally advanced human bladder cancer. *Cancer Res* 1991;51: 5405-5409.
24. McCabe MT, Davis JN and Day ML. Regulation of DNA methyltransferase 1 by the pRb/E2F1 pathway. *Cancer Res.* 2005;65: 3624-3632.
25. Peterson EJ, Bogler O and Taylor SM. p53-mediated repression of DNA methyltransferase 1 expression by specific DNA binding. *Cancer Res.* 2003;63: 6579-6582.
26. Bakkar AA, Wallerand H, Radvanyi F, Lahaye JB, Pissard S, Lecerf L et al. FGFR3 and TP53 gene mutations define two distinct pathways in urothelial cell carcinoma of the bladder. *Cancer Res.* 2003;63: 8108-8112.

27. van Rhijn BW, van der Kwast TH, Vis AN, Kirkels WJ, Boeve ER, Jobsis AC et al. FGFR3 and P53 characterize alternative genetic pathways in the pathogenesis of urothelial cell carcinoma. *Cancer Res.* 2004;64: 1911-1914.
28. Nicholson BE, Frierson HF, Conaway MR, Seraj JM, Harding MA, Hampton GM and Theodorescu D. Profiling the evolution of human metastatic bladder cancer. *Cancer Res.* 2004;64: 7813-7821.
29. Nielsen J, Christiansen J, Lykke- Andersen J, Johnsen AH, Wewer UM, Nielsen FC. A family of insulin-like growth factor II mRNA-binding proteins represses translation in late development. *Mol Cell Biol* 1999;19: 1262-1270.
30. Mueller-Pillasch F, Pohl B, Wilda M, Lacher U, Beil M, Wallrapp C et al. Expression of the highly conserved RNA binding protein KOC in embryogenesis. *Mech Dev* 1999;88: 95-99.
31. Mueller-Pillasch F, Lacher U, Wallrapp C, Micha A, Zimmerhackl F, Hameister H et al. Cloning of a gene highly overexpressed in cancer coding for a novel KH-domain containing protein. *Oncogene* 1997;14: 2729-2733.
32. Yantiss RK, Woda BA, Fanger GR, Kalos M, Whalen GF, Tada H et al. KOC (K homology domain containing protein overexpressed in cancer): a novel molecular marker that distinguishes between benign and malignant lesions of the pancreas. *Am J Surg Pathol* 2005;29: 188-195.
33. Özer E, Yörükoğlu K, Mungan MU, Özkal S, Demirel D, Sağol Ö et al. Prognostic significance of nuclear morphometry in superficial bladder cancer. *Anal Quant Cytol Histol.* 2001;23: 251-256.
34. Stein JP, Grossfeld GD, Ginsberg DA, Esrig D, Freeman JA, Figueroa AJ et al. Prognostics markers in bladder cancer: a contemporary review of the literature. *J Urol* 1998;160: 645-659.

35. Kausch I, Böhle A. Molecular aspects of bladder cancer III. Prognostic markers of bladder cancer. *Eur Urol* 2002;41: 15-29.
36. Shairat SF, Milowsky M, Droller MJ. Bladder cancer in the elderly. *Urol Oncol* 2009;27: 653-667.
37. Malkowicz SB, Nichols P, Lieskovsky G, Boyd SD, Huffman J, Skinner DG. The role of radical cystectomy in the management of high grade superficial bladder cancer (PA, P1, PIS and P2). *J Urol* 1990;144: 641-645.
38. Mhawech-Fauceglia P, Cheney RT, Schwaller J. Genetic alterations in urothelial bladder carcinoma: an updated review. *Cancer* 2006;106: 1205-1216.
39. Helpap B, Schmitz-Drager BJ, Hamilton PW, Muzzonigro G, Galosi AB, Kurth KH et al. Molecular pathology of non-invasive urothelial carcinomas (part I). *Virchows Arch* 2003;442: 309-316.
40. Shaw ME and Knowles MA. Deletion mapping of chromosome 11 in carcinoma of the bladder. *Genes Chromosomes Cancer* 1995;13: 1-8.
41. Knowles MA. Molecular subtypes of bladder cancer: Jekyll and Hyde or chalk and cheese? *Carcinogenesis* 2006;27: 361-373.
42. Florl AR, Franke KH, Niederacher D, Gerharz CD, Seifert HH, Schulz WA. DNA methylation and the mechanisms of CDKN2A inactivation in transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Lab Invest* 2000;80: 1513-1522.
43. Baithun SI, Naase M, Blanes A, Diaz-Cano SJ. Molecular and kinetic features of transitional cell carcinomas of the bladder: biological and clinical implications. *Virchows Arch* 2001;438: 289-297.

44. Chapman EJ, Harnden P, Chambers P, Johnston C, Knowles MA. Comprehensive analysis of CDKN2A status in microdissected urothelial cell carcinoma reveals potential haploinsufficiency, a high frequency of homozygous co-deletion and associations with clinical phenotype. *Clin Cancer Res* 2005;11: 5740-5747.
45. Malats N, Bustos A, Nascimento CM, Fernandez F, Rivas M, Puente D et al. P53 as a prognostic marker for bladder cancer: a meta-analysis and review. *Lancet Oncol* 2005;6: 678-686.
46. Monk D, Bentley L, Beechey C, Hitchins M, Peters J, Preece MA et al. Characterisation of the growth regulating gene IMP3, a candidate for Silver-Russel syndrome. *J Med Genet* 2002;39: 575-581.
47. Liao B, Hu Y, Herrick DJ, Brewer G. The RNA-binding protein IMP-3 is a translational activator of insulin-like growth factor II leader-3 mRNA during proliferation of human K562 leukemia cells. *J Biol Chem* 2005;280: 18517-18524.
48. Prince SN, Foulstone EJ, Zaccheo OJ, Williams C, Hassan AB. Functional evaluation of novel soluble insulin-like growth factor (IGF)-II-specific ligand traps based on modified domain 11 of the human IGF2 receptor. *Mol Cancer Ther* 2007;6: 607-617.
49. Foulstone E, Prince S, Zaccheo O, Burns JL, Harper J, Jacobs C et al. Insulin-like growth factor ligands, receptors, and binding proteins in cancer. *J Pathol* 2005;205: 145-153.
50. Fichera E, Liang S, Xu Z, Guo N, Mineo R, Fujita-Yamaguchi Y. A quantitative reverse transcription and polymerase chain reaction assay for human IGF-II allows direct comparison of IGF-II mRNA levels in cancerous breast, bladder, and prostate tissues. *Growth Horm IGF Res* 2000;10: 61-70.

51. Torrisi R, Mezzetti M, Johansson H, Barreca A, Pigatto F, Robertson C, Decensi A. Time course of fenretinide-induced modulation of circulating insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-II and IGFBP-3 in a bladder cancer chemoprevention trial. *Int J Cancer* 2000;87: 601-605.
52. Gress TM, Muller-Pillasch F, Geng M, Zimmerhackl F, Zehetner G, Friess H et al. A pancreatic cancer-specific expression profile. *Oncogene* 1996;13: 1819-1830.
53. Wang T, Fan L, Watanabe Y, McNeill PD, Moulton GG, Bangur C et al. L523S, an RNA-binding protein as a potential therapeutic target for lung cancer. *Br J Cancer* 2003;88: 887-894.
54. Mori H, Sakakibara S, Imai T, Nakamura Y, Lijima T, Suzuki A et al. Expression of Mouse igf-2 m-RNA binding protein 3 and its implications for the developing central nervous system. *J Neurosci Res* 2001;64: 132-143.
55. Yaniv K, Fainsod A, Kalcheim C, Yisraeli JK. The RNA-binding protein Vg1 RBP is required for cell migration during early neural development. *Development* 2003;130: 5649-5661.
56. Slosar M, Vohra P, Prasad M, Fischer A, Quinlan R, Khan A. Insulin-like growth factor mRNA binding protein 3 (IMP3) is differentially expressed in benign and malignant follicular patterned thyroid tumors. *Endocr Pathol* 2009;20: 149-157.
57. Jeng YM, Chang CC, Hu FC, Chou HY, Kao HL, Wang TH et al. RNA-binding protein insulin-like growth factor II mRNA-binding protein 3 expression promotes tumor invasion and predicts early recurrence and poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008;48: 1118-1127.
58. Riener MO, Fritzsche FR, Clavien PA, Pestalozzi BC, Probst-Hensch N, Jochum W et al. IMP3 expression in lesions of the biliary tract: a marker for

high-grade dysplasia and an independent prognostic factor in bile duct carcinomas. *Hum Pathol* 2009;40: 1377-1383.

59. Pryor JG, Bourne PA, Yang Q, Spaulding BO, Scott GA, Xu H. IMP-3 is a novel progression marker in malignant melanoma. *Mod Pathol* 2008;21: 431-437.

60. Lu D, Vohra P, Chu PG, Woda B, Rock KL, Jiang Z. An oncofetal protein IMP3: A new molecular marker for the detection of esophageal adenocarcinoma and high-grade dysplasia. *Am J Surg Pathol* 2009;33: 521-525.

61. Jeng YM, Wang TH, Lu SH, Yuan RH, Hsu HC. Prognostic significance of insulin-like growth factor II mRNA-binding protein 3 expression in gastric adenocarcinomas. *Br J Surg* 2009;96: 66-73.

62. Yuan RH, Wang CC, Chou CC, Chang KJ, Lee PH, Jeng YM. Diffuse expression of RNA-binding protein IMP3 predicts high-stage lymph node metastasis and poor prognosis in colorectal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2009;16: 1711-1719.

63. Köbel M, Xu H, Bourne PA, Spaulding BO, Shih IeM, Mao TL et al. IGF2BP3 (IMP3) expression is a marker of unfavorable prognosis in ovarian carcinoma of clear cell subtype. *Mod Pathol* 2009;22: 469-475.

64. Yaniv K, Yisraeli JK. The involvement of a conserved family of RNA binding proteins in embryonic development and carcinogenesis. *Gene* 2002;287: 49-54.

65. Righi A, Zhang S, Jin L, Scheithauer BW, Kovacs K, Kovacs G et al. Analysis of IMP3 expression in normal and neoplastic human pituitary tissues. *Endocr Pathol* 2010;21: 25-31.

66. Jiang Z, Chu PG, Woda BA, Rock KL, Liu Qin, Hsieh CC et al. Analysis of RNA-binding protein IMP3 to predict metastasis and prognosis of renal-cell carcinoma: a retrospective study. *Lancet Oncol* 2006;7: 556-564.
67. Hoffmann NE, Sheinin Y, Lohse CM, Parker AS, Leibovich BC, Jiang Z et al. External validation of IMP3 expression as an independent prognostic marker for metastatic progression and death for patients with clear cell renal cell carcinoma. *Cancer* 2008;112: 1471-1479.
68. Jiang Z, Lohse CM, Chu PG, Wu CL, Woda BA, Rock KL et al. Oncofetal Protein IMP3 a novel molecular marker that predicts metastasis of papillary and chromophobe renal cell carcinomas. *Cancer* 2008;112: 2676-2682.
69. Li C, Rock KL, Woda BA, Jiang Z, Fraire AE, Dresser K. IMP3 is a novel biomarker for adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: an immunohistochemical study in comparison with p16 expression. *Mod Pathol* 2007;20: 242-247.
70. Zheng W, Yi X, Fadare O, Liang SX, Martel M, Schwartz PE et al. The oncofetal protein IMP3 a novel biomarker for endometrial serous carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2008;32:304-315.
71. Amling CL, Thrasher JB, Frazier HA, Dodge RK, Robertson JE, Paulson DF. Radical cystectomy for stages Ta, Tis and T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1994;151: 31-35.
72. Freeman JA, Esrig D, Stein JP, Simoneau AR, Skinner EC, Chen SC et al. Radical cystectomy for high risk patients with superficial bladder cancer in the era of orthotopic urinary reconstruction. *Cancer* 1995;76: 833-839.
73. Herr HW, Sogani PC. Does early cystectomy improve the survival of patients with high risk superficial bladder tumors? *J Urol* 2001;166: 1296-1299.

74. Stockle M, Alken P, Engelmann U, Jacobi GH, Riedmiller H, Hohenfellner R. Radical cystectomy-often too late? Eur Urol 1987;13: 361-367.